

22.07.03

10/521958

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 05 SEP 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 7月29日
Date of Application:

出願番号 特願2002-219315
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-219315]

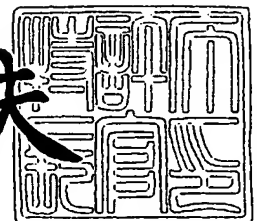
出願人 興和株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-B0092

【提出日】 平成14年 7月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/00

【発明の名称】 インドメタシン外用剤

【請求項の数】 1

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県富士市十兵衛 2 7 1 - 1 シャルマン富士 B 2 0 1

 【氏名】 白井 浩幸

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 青雲寮 1 2 1

 【氏名】 中井 達也

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県沼津市下香貫上ノ原 1 4 1 1 - 1 3

 【氏名】 芹澤 昌美

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県静岡市馬場町 7 4

 【氏名】 篠田 泰雄

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県三島市西若町 6 - 1 0 - 2 0 3

 【氏名】 稲木 敏男

【特許出願人】

 【識別番号】 000163006

 【氏名又は名称】 興和株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100089244

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 遠山 勉

【選任した代理人】

【識別番号】 100090516

【弁理士】

【氏名又は名称】 松倉 秀実

【選任した代理人】

【識別番号】 100100549

【弁理士】

【氏名又は名称】 川口 嘉之

【連絡先】 03-3669-6571

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012092

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 インドメタシン外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 インドメタシン 0.1～3 重量%、アルコール 25～50 重量%、ゲル化剤 0.01～5 重量%、油分 5～30 重量%、水 20～50 重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上の成分 0.01～10 重量%を含有することを特徴とするインドメタシン外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は使用感及び吸収性に優れ、かつ、製剤の経時的な分離がなく安定な状態を良好に保つことができるインドメタシン外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

インドメタシンを含有する外用製剤としてゲル剤、クリーム剤、液剤、パップ剤等の剤型が市販されており、それぞれの剤型に特有の特徴を有している。

【0003】

例えばゲル剤は、多量のアルコールを含んでいるため、インドメタシンの溶解性がよく、皮膚からの吸収性にも優れているが、使用時にはゲル剤特有の現象であるヨレ（高分子化合物が摩擦塗布時に垢状にたまる現象）を生じ、使用感が悪い。一方、クリーム剤は、油分が十分に配合されているため使用後のベタツキが無く使用感は良好であるが、インドメタシンの溶解性が不十分なため、ゲル剤に比べ皮膚からの吸収性が悪い。

【0004】

そこで、使用感が良く皮膚からの吸収性も良好であるゲル剤とクリーム剤の双方の利点を持つ、いわゆるゲルクリーム剤の開発が望まれ、多くの検討がなされてきた。

【0005】

通常、クリーム剤には油層と水層の分離を抑制するために界面活性剤が配合されているが、多量のアルコールをクリーム剤に配合すると、アルコールが界面活性剤の乳化作用を妨害するため経時的に製剤が油層と水層に分離してしまう。またヨレを生じさせない程度にゲル化剤を配合しても経時的な製剤の分離を抑えることは難しい。

【0006】

インドメタシン含有のゲルクリーム剤として報告されている先行文献としては、特開昭58-185514号公報、特開昭59-227818号公報、特開昭57-126414号公報及び特開平1-279831号公報に記載された技術等が知られている。しかし、特開昭58-185514号公報に記載の製剤はアルコールの配合量が10重量%以下であるため、インドメタシンの溶解性および経皮吸収性が悪い。また、それ以外の先行文献中の製剤もゲル剤特有のヨレを生じたり、製剤が分離したりするため満足のものではない。

【0007】

以上の点から、使用感及び吸収性に優れ、かつ、製剤の経時的な分離がなく安定な状態を良好に保つことができるインドメタシン外用剤の提供が望まれていた。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

そこで、本発明は、使用感及び吸収性に優れ、かつ、製剤の経時的な分離がなく安定な状態を良好に保つことができるインドメタシン外用剤を提供することを課題とする。すなわち、インドメタシンを溶解する十分な量のアルコールを配合しながら、良好な使用感を得ることが可能な量の油分を配合し、かつ、油層と水層の分離を生じず経時的安定性に優れたインドメタシン外用剤を提供することを課題とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、以上の点を考慮して検討を行った結果、製剤中にインドメタシ

ンを十分溶解できるアルコール 25～50 重量%と、使用時のヨレの発生や使用後のベタツキを抑制できる油分 5～30 重量%とを含有するインドメタシン製剤に、さらにモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上の成分を 0.01～10 重量%配合することで、製剤の経時的な分離が抑制されることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0010】

即ち、本発明は以下の通りである。

(1) インドメタシン 0.1～3 重量%、アルコール 25～50 重量%、ゲル化剤 0.01～5 重量%、油分 5～30 重量%、水 20～50 重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上の成分 0.01～10 重量%を含有することを特徴とするインドメタシン外用剤。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0012】

本発明のインドメタシン外用剤は、インドメタシン 0.1～3 重量%、アルコール 25～50 重量%、ゲル化剤 0.01～5 重量%、油分 5～30 重量%、水 20～50 重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上の成分 0.01～10 重量%を含有する。

【0013】

本発明のインドメタシン外用剤は、使用感及び吸収性に優れ、かつ、油層と水層の分離を生じず製剤の経時的安定性を良好に保つことができる。

【0014】

本発明におけるインドメタシンの含有量は、製剤全量に対して通常 0.1～3 重量%、好ましくは 0.2～2 重量%、特に好ましくは 0.5～1.5 重量%である。

【0015】

本発明におけるアルコールは、好ましくは低級アルコール、より好ましくは炭素数1～3のアルコールであるとよい。例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール等を例示することができる。中でもイソプロパノールがより好ましい。

【0016】

アルコールの含有量は、製剤全量に対して通常25～50重量%、好ましくは30～50重量%、特に好ましくは30～40重量%である。25重量%未満だと、インドメタシンの溶解が十分でないため吸収性が悪く、また、50重量%を超えると皮膚刺激があり、かつ製剤が経時的に分離するため好ましくない。

【0017】

本発明におけるゲル化剤は、例えば、カルボキシビニルポリマーなどのアクリル酸系高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアルコール等を例示することができる。

【0018】

ゲル化剤の含有量は、製剤全量に対して通常0.01～5重量%、好ましくは0.5～5重量%、特に好ましくは0.5～2.5重量%である。

【0019】

本発明における油分は、例えば、スクワラン、流動パラフィン等の炭化水素類や、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル及びミリスチン酸オクチルドデシル等のエステル類等を例示することができる。

【0020】

油分の含有量は、製剤全量に対して通常5～30重量%が好ましく、より好ましくは7～30重量%であり、特に好ましくは7～20重量%である。

【0021】

本発明におけるモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分の含有量は、製剤全量に対して通常0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、特に好ましくは0.1～5重量%である。

。0.01重量%未満だと製剤の経時的な分離を抑制することができず、また、10重量%を超えると製剤の稠度が上昇し硬くなるため使用感が悪く好ましくない。

【0022】

これら成分の融点は全て通常40℃以上であり、好ましくは50℃以上である。融点が40℃未満だと、製剤の経時的な分離を抑制することができず好ましくない。

【0023】

ここで、本発明に用いるモノステアリン酸グリセリンとは、 α -及び β -グリセリルモノステアレートとその他のグリセリンの脂肪酸エステルとの混合物で一般に基剤として用いられる。例えばニッコールMGS-A、MGS-B、MGS-F20、MGS-F40（日光ケミカルズ製）、レオドールMS-165、レオドールMS-60（花王製）等が市販されている。

【0024】

また、本発明に用いるモノステアリン酸ソルビタンとは、無水ソルビトールの水酸基をステアリン酸でエステル化したモノステアレートで一般に基剤として用いられる。例えばニッコールSS-10、SS-10M（日光ケミカルズ製）、ソルゲン50、ソルマンS-300（武田薬品工業製）等が市販されている。

【0025】

また、本発明に用いるステアリルアルコールは、例えばカルコール（花王製）、ニッコール脱臭ステアリルアルコール（日光ケミカルズ製）、ラネッテ18（ヘンケルジャパン製）、コノール30S、コノール30SS、コノール30F（新日本理化）ビナゾール、NAA-45、NAA-46（日本油脂製）等が市販されている。

【0026】

また、本発明に用いるモノステアリン酸ポリエチレングリコールとは、ステアリン酸に酸化エチレンを付加重合させるか、又は、ポリエチレングリコールをステアリン酸でエステル化して得られる物質で一般に基剤として用いられる。例えばモノステアリン酸ポリエチレングリコール（日光ケミカルズ製）等が市販され

ている。

【0027】

本発明における水の含有量は、製剤全量に対して通常20～50重量%、好ましくは30～50重量%、特に好ましくは40～50重量%である。

【0028】

尚、本発明のインドメタシン外用剤は、各種任意成分を所望に応じて含有させることが可能である。例えば、中和剤、保存剤、安定化剤及び湿潤剤等を含有することが可能である。

【0029】

ここで、中和剤としては、クエン酸、リン酸、酒石酸、乳酸などの有機酸、塩酸などの無機酸、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミンなどのアミン類等があげられる。

【0030】

また、保存剤としては、バラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム等があげられる。

【0031】

また、安定化剤としては、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸等があげられる。

【0032】

また、湿潤剤としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、オレイルアルコール、1、3-ブチレングリコール、イソプロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコールがあげられる。

【0033】

本発明の外用剤のpHは、インドメタシンの安定性ならびに皮膚刺激等の点から、通常pH4～8、好ましくはpH5～7である。

【0034】

本発明のインドメタシン外用剤の製造方法は、通常の方法で製造できるが、例

えば、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分や油分等を含む油性基剤を40℃以上に加温し、完全に溶解した後、ゲル化剤や水等を配合した水性基剤と均一になるまで混合し、更にインドメタシンを溶解させたアルコールを添加し、均一になるまで混合することで調製することができる。

【0035】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0036】

【実施例1】

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル5 g、アジピン酸ジイソプロピル5 g、モノステアリン酸グリセリン (MGS-F20: 日光ケミカルズ: 融点54~58℃) 2 gを約70℃に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー1.5 g及びヒドロキシプロピルメチルセルローズ2910 0.5 gを約70℃の熱水36.0 gに分散させた後、ステップ(1)に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン1 g、L-メントール3 g及びポリエチレングリコール400 1 gをイソプロパノール36 gに添加し攪拌溶解させた後、ステップ(2)に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1%ETDA・2NA水溶液1 g及び2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液2 gをステップ(3)に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン0.8 gを水5.2 gに添加し攪拌溶解させ、ステップ(4)に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0037】

【実施例2】

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル5 g、アジピン酸ジイソプロピル5 g、モ

ノステアリン酸ソルビタン (NIKKOL SS-10M: 日光ケミカルズ: 融点 55~59℃) 0.5 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 37.5 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解させた後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0038】

[実施例 3]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ステアリルアルコール (ステアリルアルコール: 日光ケミカルズ: 融点 56~58℃) 2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解させた後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製

剤を得た。

【0039】

〔実施例 4〕

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、モノステアリン酸ポリエチレングリコール (40EO.) (NIKKOL MYS-40: 日光ケミカルズ: 融点 42~47℃) 2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0040】

〔実施例 5〕

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、モノステアリン酸ソルビタン 0.5 g 及びモノステアリン酸グリセリン 3.5 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.0 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 34.5 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.5 g を水 5.5 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0041】

[比較例 1]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 38.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解させた後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% EDTA・2NA水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0042】

[比較例 2]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 2 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 37.5 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2)

に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% E T D A ・ 2 N A 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 1 g を水 5 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄色ゲルクリーム製剤を得た。

【0043】

[比較例 3]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ポリオキシエチレン (50) 硬化ヒマシ油 (H C O-50: 日光ケミカルズ: 融点 22~27℃) 2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% E T D A ・ 2 N A 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0044】

[比較例 4]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ポリソルベート 60 (N I K K O L T S-10: 日光ケミカルズ: 融点 30~34℃) 2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 1.5 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 36.0 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% E T D A ・ 2 N A 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 0.8 g を水 5.2 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0045】

[比較例 5]

(1) ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、アジピン酸ジイソプロピル 5 g、ポリソルベート 60 2 g を約 70℃ に加温・溶解させ、均一になるまで混合した。

(2) カルボキシビニルポリマー 2 g 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.5 g を約 70℃ の熱水 35.5 g に分散させた後、ステップ (1) に添加し、良く混合し乳化させた。

(3) インドメタシン 1 g、L-メントール 3 g 及びポリエチレングリコール 400 1 g をイソプロパノール 36 g に添加し攪拌溶解した後、ステップ (2) に添加し、良く混合し均一に分散させた。

(4) 1% E T D A ・ 2 N A 水溶液 1 g 及び 2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 2 g をステップ (3) に添加し、良く混合した。

(5) ジイソプロパノールアミン 1 g を水 5 g に添加し攪拌溶解させ、ステップ (4) に添加し、冷却しながら良く分散させ、淡黄白色ゲルクリーム製剤を得た。

【0046】

[実験例 1]

調製した製剤の分離安定性を検討するために実施例 1～5 及び比較例 1～5 の各製剤をビンに充填し、5℃ で 1 カ月間保存後の製剤の状態を確認し、製剤が油層と水層とに分離が認められなかったものを○、分離が認められたものを×とし

た。結果を表1に示す。

【0047】

【表1】

表1	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
インドメタシン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ミリスチン酸オクチルドデシル	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
アジピン酸ジイソプロピル	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
カルボキシビニルポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0	1.5	2.0	1.5	1.5	2.0
ヒドロキシプロピルメチセル ローズ2910	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エーメントール	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ポリエチレングリコール400	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
イソプロパノール	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
E.T.D.A.-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
ジイソプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.5	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0
水	44.2	45.7	44.2	44.2	43.0	46.2	45.5	44.2	44.2	43.5
モノステアリン酸グリセリン	2	-	-	-	3.5	-	-	-	-	-
モノステアリン酸ソルビタン	-	0.5	-	-	0.5	-	-	-	-	-
ステアリルアルコール	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
モノステアリン酸ポリエチレン グリコール	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
ポリオキシエチレン(50)硬 化ヒマシ油	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
ポリソルベート60	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
分離安定性(1ヶ月保存時-5℃)	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×

表1の結果より、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコールやステアリルアルコールを配合した実施例1～5の製剤は分離が認められず安定であったが、これらを配合しない比較例1～5の製剤では分離が認められた。

【0048】

よって、比較例 2 のようにゲル化剤の配合量を増加させた場合、比較例 3 及び 4 のように融点が 40℃未満の界面活性剤を配合した場合、及び比較例 5 のように、ゲル化剤を増量し、かつ融点が 40℃未満の界面活性剤を併せて配合した場合、製剤の分離抑制には効果がないことがわかった。

【0049】

[実験例 2]

本発明の製剤の使用感を評価するために、市販のインドメタシン配合ゲル剤及びクリーム剤と実施例 1 と実施例 5 の製剤を用いて実験を行った。使用感の評価は、各製剤 0.5 g を上腕部に塗布した際のベタツキ感とヨレの発生について検討した。

【0050】

ベタツキ感がなかったものを○、あったものを×で、また、ヨレの発生がなかったものを○、あったものを×で示した。

【0051】

ベタツキ感の評価結果を表 2 に、ヨレの評価結果を表 3 に示す。

【0052】

【表 2】

表 2 ベタツキ感の評価結果

モニター	実施例 1	実施例 5	市販ゲル剤	市販クリーム剤
A	○	○	×	○
B	○	○	×	○
C	○	○	○	○
D	○	○	×	○
E	○	○	×	○

【0053】

【表 3】

表 3 ヨレの評価結果

モニター	実施例 1	実施例 5	市販ゲル剤	市販クリーム剤
A	○	○	×	○
B	○	○	×	○
C	○	○	×	○
D	○	○	×	○
E	○	○	○	○

表 2 及び表 3 の結果より、実施例 1 及び 5 は使用後のベタツキ感やヨレの発生がなく、クリーム剤と同様な使用感であった。

【0054】

【実験例 3】

本発明の製剤の吸収性を評価するために、市販のインドメタシン配合ゲル剤及びクリーム剤と実施例 1 と実施例 5 の製剤を用いて、インドメタシンの皮膚への吸収性について実験を行った。吸収性の評価は、腹部を剃毛したラットに、製剤 0.5 g を 2 cm × 2 cm の大きさに塗布し、4 時間後の皮膚中のインドメタシン濃度を測定した。結果を表 4 に示す。

【0055】

【表 4】

表 4 皮膚への吸収性評価

	実施例 1	実施例 5	市販ゲル剤	市販クリーム剤
皮膚中のインドメタシン濃度 ($\mu\text{g/g}$)	1144	1561	947	189

表 4 の結果より、実施例 1 及び実施例 5 の製剤の皮膚への吸収は、市販のクリーム製剤よりも高く、市販のゲル製剤と比べて同等以上であった。

【0056】

以上の結果より、本発明による製剤は、インドメタシンの吸収性も良好で、使用感に優れていることが確認された。

【0057】

【発明の効果】

本発明により、使用感及び吸収性に優れ、かつ、油層と水層の分離を生じず製剤の経時的安定性が良好なインドメタシン外用剤を提供することができた。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 使用感及び吸収性に優れ、かつ、油層と水層の分離を生じず製剤の経時的安定性が良好なインドメタシン外用剤を提供すること。

【解決手段】 インドメタシン 0.1～3重量%、アルコール 25～50重量%、ゲル化剤 0.01～5重量%、油分 5～30重量%、水 20～50重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分 0.01～10重量%を含有するインドメタシン外用剤。

【選択図】 なし

特願 2002-219315

出願人履歴情報

識別番号

[000163006]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1990年 8月20日

新規登録

愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
興和株式会社